

Aus der Kinderchirurgischen Klinik der Universitäts-Kinderklinik
München im Dr. Von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. W. Ch. Hecker

REAKTIONEN DES HERZKREISLAUFSYSTEMS
AUF
HYPOXIE IM NEUGEBORENEALTER

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AN NEUGE-
BORENE UND 14-TÄGIGEN Ferkeln UNTER
ANWENDUNG DER ELEKTROMAGNETISCHEN AORTEN-
FLOWMESSUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helmut Stallinger
aus Regensburg



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. Ch. Hecker

Korreferent: Prof. Dr. Jan Hurken

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juni 1982

Diese Arbeit widme ich meinem verstorbenen Vater,
Herrn Ernst Stallinger

Meinen ausdrücklichen Dank
für die erfreuliche Zusammenarbeit und die
tatkraftige Unterstützung spreche ich hiermit
Herrn Dr. Thomas Angerpointner, München,
aus.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I EINLEITUNG	1
II METHODIK UND VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	3
III ERGEBNISSE	9
A: Herzfrequenz	13
B: Mittlerer Aortendruck	15
C: Herzminutenvolumen	15
D: Peak Flow	16
E: Schlagvolumen	17
F: Herzleistung	18
G: Peripherer Widerstand	19
H: Faktoren, die die Überlebens- zeit beeinflussten	20
IV DISKUSSION	22
V ZUSAMMENFASSUNG	42
VI TABELLEN	44
VII LITERATURVERZEICHNIS	48
VIII LEBENSLAUF	55

I EINLEITUNG

Die Anpassung des Herz-Kreislaufsystems an Hypoxie wurde 1804 von BIOT und GAY-LUSSAC (6) während eines Ballonaufstieges auf 4000 m Höhe beobachtet, als sie einen Anstieg ihrer Herzfrequenz bemerkten, den sie auf Sauerstoffmangel zurückführten, eine Schlußfolgerung, die inzwischen längst außer Frage steht.

Tödliche Auswirkungen schwerer akuter Hypoxie traten 1874 zutage, als Croce-Spinelli und Sivel ihr Leben bei einem Ballonflug lassen mußten, während sie Höhen über 7000 m erforschten; ein dritter Kamerad, TISSANDIER, wurde bewußtlos, überlebte aber (39).

Die akute Hypoxie stellt ein zentrales Problem in der Neugeborenen-Pädiatrie, -Chirurgie und -Anaesthesie dar, so z. B. bei Zwischenfällen künstlich beatmeter Kinder, in der Intensivpflege, auf Transporten oder durch das Auftreten eines Pneumothorax.

Die Reaktion des Herz-Kreislaufsystems auf Hypoxie ist für die O_2 -Gewebeversorgung von entscheidender Bedeutung.

Viele Autoren haben sich zwar mit den Auswirkungen akuter Hypoxie auf Herz und Kreislauf beschäftigt, die Bedingungen, unter denen die verschiedenen Experimente durchgeführt wurden, zeigen jedoch eine ungeheure Vielfalt. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind deshalb für den Kliniker oft nur in sehr begrenztem Maße ver-

wertbar. Es existieren keine Untersuchungen, in denen die Bedingungen, unter denen Neugeborene operiert werden, exakt simuliert wurden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Auswirkungen der akuten, isolierten Hypoxie auf das Herz-Kreislaufsystem des Neugeborenen unter Narkose, künstlicher Beatmung und Operationsbedingungen zu erforschen, wobei während der Versuche keinerlei Gegenregulationen (z.B. Pufferung) erfolgen, sondern die Pathophysiologie der akuten Hypoxie ungestört ablaufen sollte.

Da das Schwein dem Menschen physiologisch sehr ähnlich ist (7,20), wurden junge Ferkel für die Versuche herangezogen. Um zu sehen, ob eine Veränderung der Reaktionslage mit zunehmendem Alter auftritt, wurden die Versuche auf 14-tägige Ferkel, die, von der Entwicklung des Körpergewichtes her gesehen, einem etwa 3-monatigen Säugling entsprechen, ausgedehnt.

II METHODIK UND VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Die Untersuchungen erstreckten sich auf 18 neugeborene Ferkel im Alter von 8 bis 42 (27 ± 12) Stunden mit einem Gewicht von 700 bis 1800 (1290 ± 320) Gramm, sowie 16 14-tägige Ferkel im Alter von 12 bis 16 ($13,5 \pm 1,8$) Tagen mit einem Gewicht von 1400 bis 3600 (2600 ± 650) Gramm.

Davon wurden 10 neugeborene (= Gruppe I) und 8 14-tägige Ferkel (= Gruppe III) einer Hypoxie ausgesetzt, während 8 neugeborene (= Gruppe II) und 8 14-tägige Ferkel (= Gruppe IV) als Kontrollen dienten.

Wir wählten eine Halothan-N₂O-O₂-Narkose, um die Narkosebedingungen zu simulieren, die gewöhnlich in der Neugeborenen-Chirurgie angewendet werden. Nach der Narkoseeinleitung über eine Beatmungsmaske wurden die Tiere tracheotomiert und künstlich beatmet (LOSCO-Type KBR 665). Die Narkose wurde während des ganzen Versuches aufrecht erhalten.

Die Gasvolumina betrugen dabei

	bei den neugeborenen	bei den 14-tägigen
Halothan	0,3 - 0,5 Vol %	0,3 - 0,5 Vol %
O ₂	0,8 - 1 l/min	1,2 - 1,3 l/min
N ₂ O	1,5 - 1,7 l/min	2 l/min

Die Rektaltemperatur wurde über eine Thermo-Sonde gemessen und mit Hilfe einer Infrarotlampe sorgfältig zwischen 37 und 38° C gehalten.

Über einen Leistenschnitt wurden die Femoralgefäße präpariert und über diese Gefäßkatheter in die Aorta thoracica und die Vena cava inferior vorgeschoben. Über eine mediane Thorakotomie wurde das Herz freigelegt, die Aorta ascendens dargestellt und die elektromagnetische Flowsonde (400-Series, Carolina Medical Electronics) in situ gebracht. Um zu große Wärmeverluste zu vermeiden, wurde die Thorakotomie mit einer Klemme provisorisch verschlossen. Dann wurden die Tiere geerdet, ein Nadel-EKG angelegt, beide Gefäßkatheter mit den Druckwandlern (Statham P 23 ID) verbunden und die elektromagnetische Flowsonde an das Flowmeter (Cliniflow 601 D, Carolina Medical Electronics) angeschlossen. Die Tiere waren in einem Inkubator (Dräger Typ 650) in Rückenlage fixiert. Prinzip der elektromagnetischen Aortenflow-Messung (Abb.1): Werden Ladungsträger durch ein quer zur Strömungsrichtung liegendes Magnetfeld bewegt, so wird innerhalb der geladenen Flüssigkeit eine Potentialdifferenz induziert, die der Strömungsgeschwindigkeit direkt proportional ist. Legt man von außen Ableitelektroden an, so fließt ein Strom (Induktionsstrom), der um so stärker ist, je größer die Strömungsgeschwindigkeit ist. Kennt man den Durchmesser des von Ladungsträgern durchströmten Rohres (Blut-

gefäßes), so kann die pro Zeiteinheit durchströmende Flüssigkeitsmenge berechnet werden.

THE PRINCIPLE OF ELECTROMAGNETIC FLOW MEASUREMENT

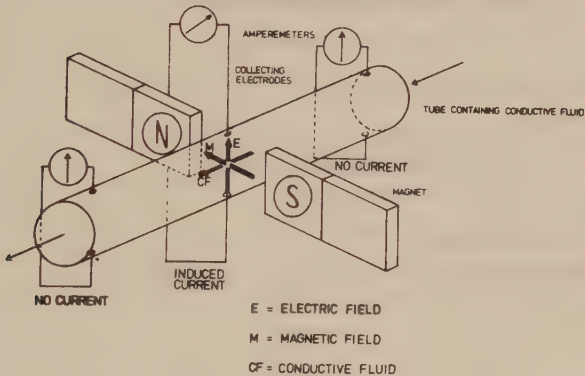


Abb. 1: Das Prinzip der elektromagnetischen Flowmessung

Am Flowmeter wurde digital das Herzminutenvolumen (Schlag für Schlag) angezeigt, an der SIEMENS-SIRECUST-Monitor-Einheit der systolische, diastolische und mittlere Aortendruck, der Cava-Druck, die Herzfrequenz und die Rektaltemperatur, am SIEMENS-SIRECUST-Scope die phasische Aortenflowkurve, die Aorten- und Cavadruckkurve und das EKG. HZV, phasischer Aortenflow, Aorten- und Cavadruck

wurden mit einem GOULD-BRUSH-260-Schreiber aufgezeichnet. Ein Beispiel der erhaltenen Flow- und Druckkurven zeigt Abb. 2.

ORIGINAL FLOW AND PRESSURE TRACES

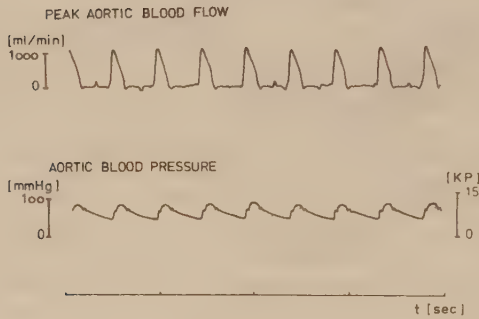


Abb. 2: Beispiel der erhaltenen Flow- und Druckkurven

Die arteriellen Blutgase und der pH wurden während der Kontroll-Periode und alle 30 Minuten während der Hypoxie mit einem AVL-938-Gas-Check gemessen.

Über die Monitor-Einheit erhielten wir kontinuierlich

- EKG
- Herzfrequenz (min^{-1})
- Herzzeitvolumen (ml/min)
- systolischen, diastolischen und mittleren Aortendruck (mmHg, später umgerechnet in KPa)

- Cavadruck (mmHg)
- Rektal-Temperatur

und durch Berechnung

- peak aortic flow (max.Höhe der phasischen Aortenflowkurve; ml/min)
- Schlagvolumen (ml; = $\text{HZV} : \text{Herzfrequenz}$)
- maximale Herzleistung (Watt; = peak aortic flow x syst. Aortendruck x 0,002215)
- peripherer Gesamtwiderstand ($\text{SIU} \times 10^6$; = mittlerer Aortendruck : $\text{HZV} \times 7,971$)

Die Versuchsanordnung war eine Modifikation des von FARNSWORTH (16) und ANGERPOINTNER (5) 1977 beschriebenen Versuchsmodells.

Standardbedingungen für alle Gruppen waren:

1. Anaesthesie
2. künstliche Beatmung
3. pO_2 art 60 - 100 mmHg
4. pCO_2 art 25 - 35 mmHg
5. pH 7,25 - 7,45
6. Rektaltemperatur 37 - 38° C

Die Standardbedingungen wurden innerhalb 10 bis 20 Minuten nach Ende der chirurgischen Vorbereitung

erreicht und während einer Kontrollperiode von 20 Minuten aufrechterhalten. Während der folgenden Versuchsperiode blieben bei den Kontrollferkeln alle Beatmungsparameter konstant. Bei den Ferkeln der Gruppen I und III wurde nach der Kontrollperiode von 20 Minuten die O_2 -Konzentration in der Einatemungsluft (FiO_2) reduziert, gleichzeitig die N_2O -Zufuhr dementsprechend erhöht, bis der arterielle pO_2 auf 30 - 40 mmHg abgesunken war, wo er dann konstant gehalten wurde. Der Versuch wurde fortgesetzt, bis das Tier im Herzversagen starb. Bei den Kontrolltieren wurde Normoxie beibehalten, bis die Tiere starben. Während der Versuche wurden keine Medikamente verabreicht. Durch die Kontrollversuche sollte herausgefunden werden, welchen Einfluß unser Versuchsmodell an sich auf das Herz-Kreislaufsystem hatte.

Die statistische Auswertung erfolgte mit statistischen Standardmethoden (Student-T-Test ungepaart und gepaart; lineare Regression).

III ERGEBNISSE

Die Parameter der Herzleistung wurden als Werte pro kg Körpergewicht angegeben. Kontrollwerte, Maxima und Minima der verschiedenen Parameter mit dem Zeitpunkt ihres durchschnittlichen Auftretens sind in Tabelle 1 für Gruppe I und II (Neugeborene Hypoxie/Normoxie) und in Tabelle 2 für Gruppe III und IV (14-tägige Hypoxie/Normoxie) zusammengefaßt. Graphisch ist der durchschnittliche Versuchsablauf in Absolutwerten in Abb. 3 und 4 dargestellt. Null auf der Zeitachse (Abszisse) bedeutet das Ende der Kontrollperiode unmittelbar vor Beginn der experimentellen Phase. Abb. 3 zeigt die Reaktion der einzelnen Parameter bei den Neugeborenen, Abb. 4 bei den 14-tägigen Ferkeln.

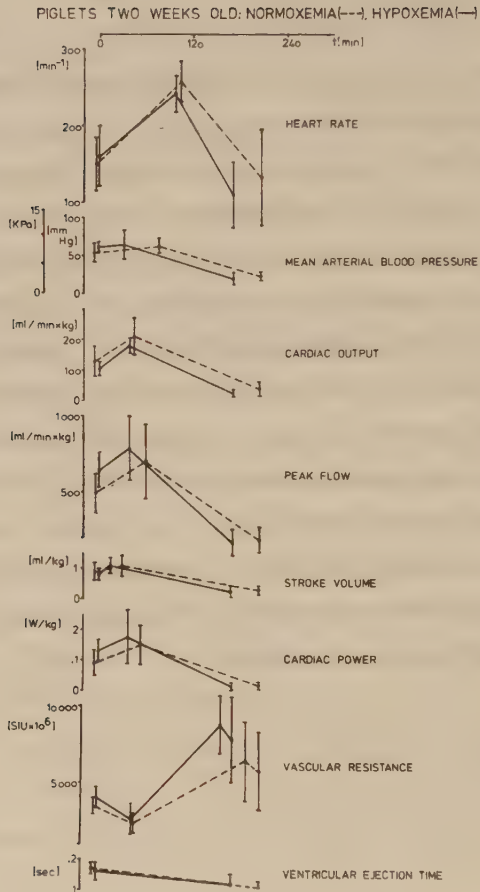


Abb. 3: Durchschnittlicher Versuchsablauf in
Absolutwerten bei neugeborenen Ferkeln

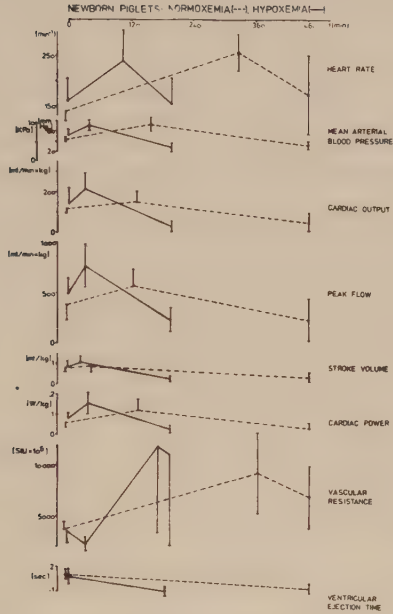


Abb. 4: Durchschnittlicher Versuchsablauf in Absolutwerten bei 14-tägigen Ferkeln

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Kontrollwerten zwischen den Gruppen I/II und III/IV. Beide, die Neugeborenen- und die 14-tägigen-Gruppe, reagierten qualitativ gleich auf Hypoxie. Es war ein rascher kompensatorischer Anstieg der Herzleistung als Antwort auf die Hypoxie zu beobachten, der jedoch bei der älteren Gruppe weniger ausgeprägt war. Der Anstieg erreichte bei Gruppe I 20 - 40 Minuten nach dem Beginn der Hypoxie ein Maximum. Bei Gruppe III trat das Maximum im Durchschnitt 40 Minuten nach Hypoxiebeginn auf, und nur Herzminutenvolumen und peak aortic flow zeigten statistisch signifikante Maxima. Gleichzeitig fiel der periphere Widerstand signifikant in beiden Gruppen. Nach Überschreiten des Maximums fiel die Herzleistung stetig unter die Ausgangswerte, was schließlich zum Herzversagen und Tod führte. Wieder reagierte der periphere Widerstand entgegengesetzt mit einem signifikanten Anstieg gegen Ende des Versuchs. Die Herzfrequenz stieg bei beiden Gruppen von Anfang an zu einem signifikanten Maximum bei 106 ± 72 min und 99 ± 96 min (Gruppe I bzw. III) nach Hypoxiebeginn und fiel anschließend in Gruppe I zum Ausgangswert zurück, in Gruppe III auf Werte, die signifikant darunter lagen. Die mittlere Überlebenszeit betrug bei Gruppe I

197 $\pm$ 96 min, in Gruppe III 172 $\pm$ 128 min. Beide Überlebenszeiten unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Die Neugeborenen- (Gruppe II) und die 14-tägigen- (Gruppe IV) Kontrolltiere reagierten ähnlich wie die hypoxischen Tiere auf den Stress von Narkose, künstlicher Beatmung und Operation allein. Der maximale Anstieg trat jedoch bei den Neugeborenen-Kontrollferkeln signifikant später auf als bei den anderen 3 Gruppen. Die mittlere Überlebenszeit war bei Gruppe II 461 $\pm$ 167 min, bei Gruppe IV 209 $\pm$ 86 min. Während die Überlebenszeit der 14-tägigen Kontrolltiere sich nicht signifikant von derjenigen der Hypoxie-Gruppen unterschied, überlebten die Neugeborenen-Kontrolltiere im Vergleich zu den anderen 3 Gruppen signifikant länger ($p < 0,001$).

Die folgenden Abbildungen zeigen graphisch den Verlauf der einzelnen Parameter, ausgedrückt in %-Veränderungen gegenüber dem Kontrollwert (= 0 %).

A: Herzfrequenz

In den Gruppen I, III und IV betrug der mittlere Anstieg der Herzfrequenz +48 bis + 72 % ($p < 0,005$) über dem Ausgangswert 99 - 106 min nach dem Ende der Kontrollperiode, in Gruppe II +77 % ($p < 0,005$) nach 331 min.

Die Endwerte waren bei den Gruppen I, II und IV in Höhe der Ausgangswerte, bei Gruppe III signifikant darunter ($p < 0,05$).

COURSE OF THE VARIOUS PARAMETERS IN CONTROL AND HYPOXIC GROUPS

(average maxima and final values in %)

I. HEART RATE

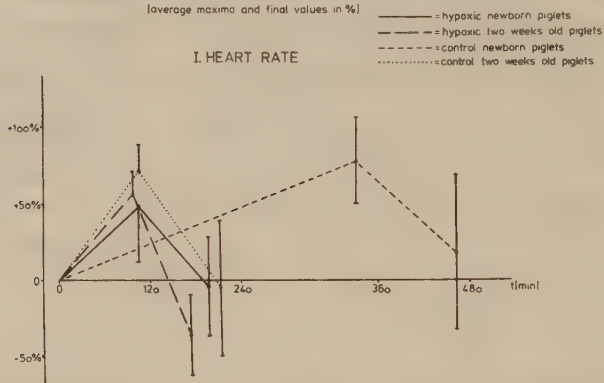


Abb. 5: Herzfrequenz

II. MEAN ARTERIAL BLOOD PRESSURE

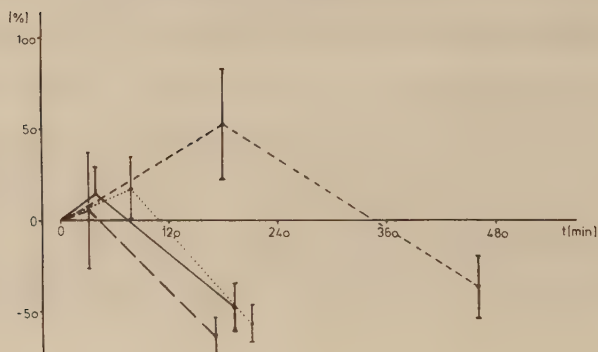


Abb. 6: Mittlerer Aortendruck

B: Mittlerer Aortendruck

Der durchschnittliche Anstieg des mittleren Aortendrucks betrug in Gruppe I +15 % ($p < 0,005$), in Gruppe II +55% ($p < 0,005$) und in Gruppe IV +26 % ($p < 0,05$). Sein Anstieg in Gruppe III war nicht signifikant. Die Endwerte waren -36 bis -64 % unter dem Ausgangswert ($p < 0,005$).

C: Herzminutenvolumen

In den Gruppen I, III und IV stieg das Herzminutenvolumen signifikant um +38 bis +65 % (Gruppe I und IV: $p < 0,005$; Gruppe III: $p < 0,05$), während in Gruppe II der Anstieg nicht signifikant war. Die Endwerte lagen -54 bis -81 % unter den Ausgangswerten ($p < 0,005$).

III. CARDIAC OUTPUT

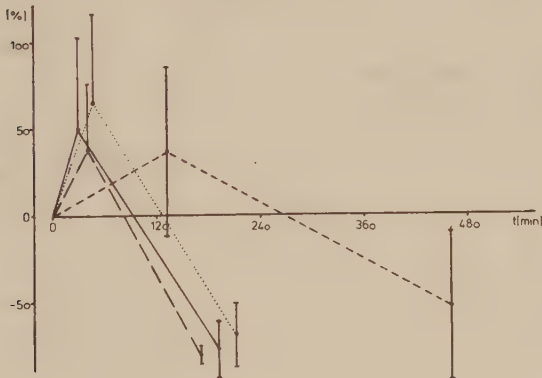


Abb. 7: Herzminutenvolumen

D: Peak Flow

Die mittlere maximale Steigerung des peak flow betrug +39 bis + 55 % (Gruppe II und III: $p < 0,05$; Gruppe I und IV: $p < 0,005$). Die Endwerte lagen um -44 bis -66 % unter den Ausgangswerten ($p < 0,005$).

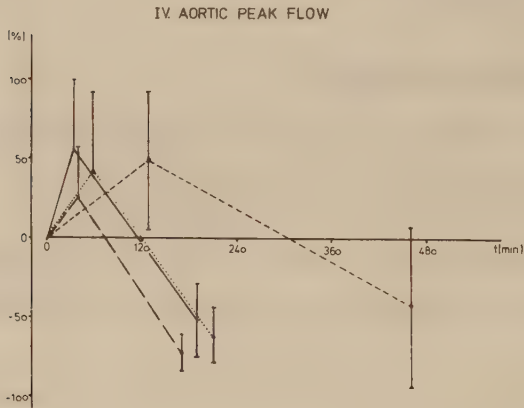


Abb. 8: Peak Flow

E: Schlagvolumen

Hier betrug der mittlere Anstieg +13 bis + 29 %, war aber in den Gruppen II und III nicht signifikant (Gruppe I: $p < 0,005$; Gruppe IV: $p < 0,05$).

Die Höhe der Endwerte war -59 bis -74 % unter den Ausgangswerten ($p < 0,005$).

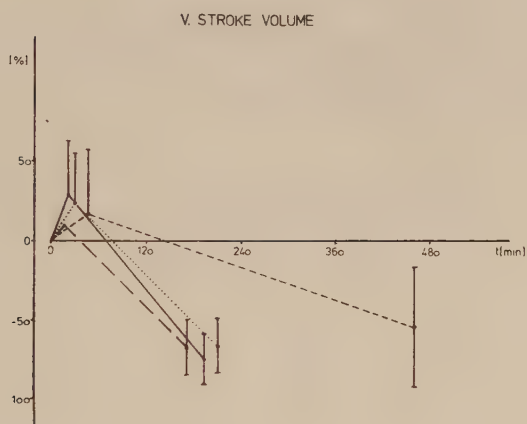


Abb. 9: Schlagvolumen

F: Herzleistung

Die Gruppen I, II und IV hatten Maxima von +71 bis +127 % ($p < 0,005$), während Gruppe III kein Maximum zeigte. Die Endwerte der Herzleistung lagen um -57 bis -86 % unter den Ausgangswerten ($p < 0,005$).

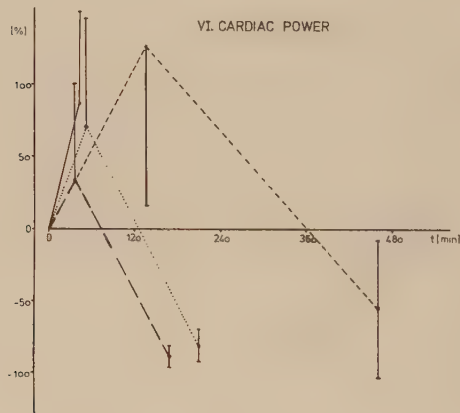


Abb. 10: Herzleistung

G: Peripherer Widerstand

Es fand sich ein signifikanter Abfall des peripheren Widerstands von -33 bis -35 % in den Gruppen I, III und IV ($p < 0,005$) zum Zeitpunkt des maximalen kompensatorischen Anstiegs der Herzleistung. Diesem folgte ein steiler Anstieg auf bis zu 152 % über dem Ausgangswert (Gruppen II, III, IV: $p < 0,005$; Gruppe I: $p < 0,05$) kurz vor dem Herzversagen, dem ein leichter Abfall am Ende folgte, wobei die Werte aber noch signifikant über den Ausgangswerten lagen.

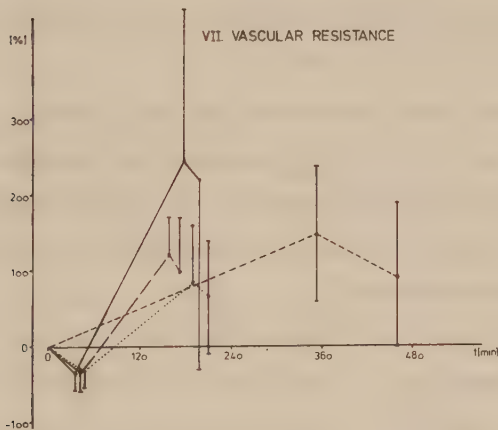


Abb. 11: Peripherer Widerstand

H: Faktoren, die die Überlebenszeit beeinflussen

Die Überlebenszeit, ein Parameter für die Stress-Toleranz, war vom Anstieg der Herzfrequenz und vom pH-Abfall pro Stunde abhängig:

1. In beiden hypoxischen Gruppen war die Überlebenszeit eng korreliert mit dem Anstieg der Herzfrequenz während der Hypoxie. Je stärker die Tiere ihre Herzfrequenz steigerten, um so länger überlebten sie. Der Korrelationsfaktor betrug bei den Neugeborenen 0,71 ($p < 0,05$) und bei der 14-tägigen-Gruppe 0,86 ($p < 0,01$). Diese Abhängigkeit konnte bei den normoxischen Gruppen nicht gefunden werden ($R = 0,14$ bzw. $0,01$).
2. In beiden, den hypoxischen und den normoxischen Gruppen, fiel der pH_{art} während der Versuche und führte in den meisten Fällen zu einer schweren metabolischen Azidose. Der mittlere pH am Ende der Versuche betrug
 - in Gruppe I 6,88 (6,51 bis 7,39; $p < 0,001$)
 - in Gruppe II 7,04 (6,62 bis 7,40; $p < 0,001$)
 - in Gruppe III 6,84 (6,39 bis 7,39; $p < 0,001$) und
 - in Gruppe IV 6,77 (6,61 bis 7,04; $p < 0,001$).

Eine Korrelation zwischen pH-Abfall pro Stunde und Überlebenszeit fand sich in allen Gruppen,

und zwar überlebten die Tiere um so kürzer, je höher der pH-Abfall pro Stunde war:

Gruppe I: $R = 0,70$ ($p < 0,05$)

Gruppe II: $R = 0,84$ ($p < 0,01$)

Gruppe III: $R = 0,65$ ($p < 0,05$)

Gruppe IV: $R = 0,71$ ($p < 0,05$)

Weitere positive Korrelationen zur Überlebenszeit (alle Ausgangswerte, die maximalen Anstiege und die Schnelligkeit des Anstieges der einzelnen Parameter) konnten nicht gefunden werden.

IV DISKUSSION

1. Methodik

Die Herzzeitvolumenmessung mittels elektromagnetischem Flowmesser wurde deshalb gewählt, weil es die einzig verfügbare direkte Meßmethode und damit auch die genaueste ist (37). Laut ABEL (1) führt das Indikatorverdünnungsverfahren hingegen zu signifikanten Fehlern. HAMILTON (19) fand bei dem Vergleich beider Methoden eine Abweichung von 20 %. Bei JACOBS (21, 22, 23) ergab sich gar eine Erhöhung der Ergebnisse der Herzzeitvolumenmessung bei der Indikatorverdünnungsmethode gegenüber der elektromagnetischen Flowmessung von bis zu 65 %. Die Indikatorverdünnungsmethode erfordert wiederholte Blutentnahmen, was zu einem erheblichen Volumenverlust führen kann. Um diesen Effekt zu vermeiden, wurde von einigen Forschern die Anzahl der Messungen drastisch reduziert. ALWARD (3) bestimmte das Herzzeitvolumen nur alle 30 Minuten, STAHLMAN (38) nur am Beginn und am Ende seiner Versuche.

Akute Änderungen der Shunt- und Druckverhältnisse in der Lunge, wie sie auch bei Hypoxie vorkommen, führen ebenfalls zu großen Ungenauigkeiten bei der Verwen-

dung dieser Methode.

Bei der Bestimmung der Genauigkeit der elektromagnetischen Flowmessung fand JACOBS (23) eine maximale Abweichung der Ergebnisse vom tatsächlichen Flow von 10,8 % und einen Korrelationskoeffizienten von 0,99 (beim Indikatorverdünnungsverfahren: 0,88).

Neben der großen Exaktheit ist die Kontinuität der Messung ein großer Vorteil der elektromagnetischen Flowmessung. Die (in unserem Fall an der Aorta) abgegriffene Spannung ist in jedem Augenblick genau proportional der momentanen Stromstärke des Blutes. Der Frequenzbereich für die Wiedergabe von Pulsationen der Strömung ist theoretisch unbegrenzt (26).

Der Nachteil der elektromagnetischen Flowmessung ist die erforderliche Thorakotomie, die die Anwendbarkeit dieser Methode praktisch auf die Neugeborenen- und Erwachsenen-Herzchirurgie beschränkt. Bei unseren Versuchen war die Thorakotomie Teil des Versuchsmodells.

KUSHMER (36) beschreibt eine starke Schrumpfung des Herzens bei Anwendung von Anästhesie und Thorakotomie. Das Kammervolumen reduziert sich auf Werte, wie sie sonst unter keinen Bedingungen beobachtet wurden. Man muß daher berücksichtigen, daß die Herzfunktion nach

der Thorakotomie stark von den Normalverhältnissen abweicht. Da die Thorakotomie jedoch Bestandteil unseres Versuchsmodells war, bestanden diese Verhältnisse von Anfang an; Veränderungen der Herz-Kreislaufparameter waren daher auf die Hypoxie zurückzuführen.

ABEL (2) untersuchte die Auswirkungen von Anästhesie und künstlicher Beatmung auf Cava-Flow und Herzzeitvolumen. Danach verursacht künstliche Beatmung keine signifikante Änderung der Herzfrequenz, aber eine signifikante Abnahme des Herzzeitvolumens. Dies erklärt sich daraus, daß der erhöhte intrathorakale Druck zu einer Verminderung des venösen Rückflusses führt. Die Thorakotomie aber führt nach seinen Untersuchungen zu keinen Veränderungen. Die Abnahme des Herzzeitvolumens unter künstlicher Beatmung beschrieb auch ANDERSON (4). Und zwar ist der Effekt auf das Herzzeitvolumen um so größer, je größer der positive inspiratorische Druck ist. Deshalb beatmeten wir unsere Ferkel mit möglichst niedrigen Maximaldrucken, gewöhnlich mit 20 cmH₂O.

NUWAYHID (32) berichtet, daß unter Operations- und Anästhesie-Bedingungen zusätzliche Straßbedingungen (wie sie z.B. akute Hypoxie darstellt) durch rapide Erschöpfung der Konzentrationsmechanismen sehr viel

schlechter toleriert werden als ohne Operation und Anästhesie.

Die Auswirkungen der Halothannarkose auf Herz und Kreislauf des neugeborenen Schweines beschreibt

CRANE (8) folgendermaßen:

- Blutdruckabfall bei Halothankonzentrationen wie wir sie verwendeten:
bei Ferkeln jünger als eine Woche um ca. 10 - 25 %;
bei Ferkeln älter als eine Woche: bis 0,75 % Halothan noch kein Blutdruckabfall
- Herzfrequenz: keine Veränderungen
- Femoralis-, Carotis-, Renalis-Flow: keine Veränderungen
- Widerstand: jüngere Ferkel tendierten zu höherem Widerstand unter wachsender Halothankonzentration;
ältere Ferkel zeigten keine Veränderung.

Halothan allein deprimiert nach CRANE (8) das Herzkreislaufsystem, jedoch ist im Gemisch mit N_2O und O_2 die Depression wesentlich geringer. Ferkel, die jünger als eine Woche sind, sprechen also stärker auf Halothan an als ältere, und diese Reaktionen sind konzentrationsabhängig. CRANE (8) fand keine Kreislaufdepression bei N_2O - O_2 -Halothan-Narkosen, bei denen die Halothankonzentration geringer als 1 Vol% war. Die Halothankonzentration bei unseren Versuchen

war 0,3 bis 0,5 Vol%.

Das durchschnittliche Gewicht unserer beiden Altersgruppen zeigt, daß die 14-tägigen Ferkel ihr Geburtsgewicht bereits verdoppelt haben, was von der schnellen Entwicklung dieser Spezies zeugt. Einige Autoren (8, 15, 18, 27) betrachteten Tiere bis zu 22 Tagen als Neugeborene. Durch die schnelle Entwicklung dieser Spezies aber sind die menschlichen Verhältnisse nicht auf das Tier übertragbar, und so bezeichneten wir Tiere bis zum Alter von 42 Stunden als Neugeborene, während die 2 Wochen alten bei uns eine eigene Gruppe darstellten.

2. Normalwerte

pH-Werte und Blutgaskonzentrationen bei neugeborenen Schweinen maß RANDALL (33) und fand folgende Normwerte:

pH	mit 24 Stunden:	7,44
	mit 48 Stunden:	7,42
pCO ₂	mit 24 Stunden:	37,2
	mit 48 Stunden:	37,5
pO ₂	mit 24 Stunden:	63,4
	mit 48 Stunden:	67,5

GOOTMAN (18) fand folgende Normalwerte bei künstlich beatmeten und anästhesierten neugeborenen Ferkeln:

	jünger als 1 Woche	2 bis 3 Wochen
Gewicht kg	$1,3 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,5$
mittl. Aortendr. mmHg	$66,8 \pm 3,6$	$85,2 \pm 4,3$
Herzfrequenz/min	$193,0 \pm 9,4$	$193,0 \pm 12,1$
Temp. °C	$38,6 \pm 0,3$	$38,1 \pm 0,2$
pCO ₂ torr	$36,6 \pm 2,3$	$32,6 \pm 2,3$
pH	$7,34 \pm 0,03$	$7,41 \pm 0,02$

CRANE (8) hatte für seine Versuche (Ferkel von 7 Std. bis 25 Tage) folgende Ausgangswerte:

	jünger als 1 Woche	älter als 1 Woche
mittl. Aortendr.	83	76
Herzfrequenz	181	149

Diese Werte für die Herzfrequenz stimmen gut mit unseren Werten überein, während die Ergebnisse für den mittleren Aortendruck bei unseren Tieren etwas niedriger ausfallen.

3. Herzfrequenz

Entsprechend der Vielfalt der Versuchsbedingungen beschreiben die verschiedenen Autoren sehr unterschiedliche Reaktionen von Herz und Kreislauf auf akute Hypoxie. So erzeugte ALWARD (3) den Sauerstoffmangel bei neugeborenen Ferkeln (6 bis 96 Std.) durch Vergrößerung des Totraumvolumens, wodurch sich nicht nur ein pO_2 -Abfall, sondern auch ein pCO_2 -Anstieg ergab, also eine kombinierte Hypoxie/Hyperkapnie vorlag. Außerdem waren die Tiere im Gegensatz zu unseren Versuchen nicht künstlich beatmet. ALWARD (3) registrierte bei pO_2 -Abfall von 55 ± 9 mmHg auf 38 ± 8 mmHg einen Anstieg der Herzfrequenz in ähnlicher Größenordnung wie wir, und zwar auch kontinuierlich, bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen, also eine Abnahme des Schlagvolumens.

DOWNING (11, 12, 13, 14, 15), der eine Reihe von Untersuchungen über das Problem der Hypoxie durchführte, beobachtete einen deutlichen Anstieg von Blutdruck, peripherem Widerstand, Herzfrequenz und Herzkontraktilität bei pO_2 -Abfall wie auch bei pCO_2 -Anstieg in der ZNS-Blutversorgung, ähnlich wie es bei systemischer Hypoxie beobachtet wurde, und schloß daraus, daß die Blutgaszusammensetzung im ZNS entscheidend die Reakti-

on des Organismus auf systemische Hypoxie beeinflußt (12). Die Steuerung des Herzens während Hypoxie mit Stimulation des Sympathikus scheint nach DOWNING nicht durch Carotis-Chemorezeptoren, sondern durch zentrale Impulse zu erfolgen, die eine Adrenalin-Ausschüttung durch die Nebennierenrinde bewirken (15). Auch Experimente, bei denen DOWNING (11) die Carotis-Rezeptoren mit hypoxischem Blut stimulierte, deuten auf die eben dargelegte These vom entscheidenden Einfluß des ZNS bei der Hypoxie.

Nach GOOTMAN (17) sind die Kreislaufzentren des Gehirns beim neugeborenen Schwein zwar wirksam, aber noch nicht voll ausgereift.

KOIVIKKO (27) registrierte bei neugeborenen Lämmern unter einer mäßigen Hypoxie von ca. 65 % O_2 (entspr. 13,7 Vol%; normal: 21 Vol%) einen leichten Anstieg der Herzfrequenz von 6 bis 12 %. Er gab nicht an, wie hoch der pO_2 art bei diesen Tieren war.

Nach WALKER (40) führt Hypoxie beim neugeborenen narkotisierten Lamm zu Tachykardie (Parasympathikus- und Sympathikusstimulation), während es beim fetalen Lamm zu einer Bradykardie kommt (Parasympathikus vorherrschend).

Die erste registrierbare Kreislaufwirkung auf akute arterielle Hypoxie ist eine Pulsbeschleunigung,

schreibt KORNER (29). Diese Reaktion beginnt, wenn der Sauerstoffdruck der Einatemungsluft auf ungefähr 110 mmHg fällt (Normwert ca. 150 mmHg), und die Herzfrequenz steigt fortlaufend, wenn der O_2 -Druck auf ca. 85 mmHg fällt. Danach kommt es zu einem schnelleren Anstieg, so daß sich die Herzfrequenz verdoppeln kann, wenn 7 bis 8 % O_2 geatmet werden (entspr. 50 bis 60 mmHg). Der maximale Anstieg hält aber nicht an, sondern fällt bisweilen schon während der ersten Stunde des O_2 -Mangels auf den Ausgangswert zurück. Diese Feststellungen beziehen sich auf den Menschen und den nicht anästhesierten wie auch anästhesierten Hund (29).

KONTOS (28) beschreibt einen auffallenden Unterschied zwischen spontan atmenden und künstlich beatmeten Hunden in den Kreislaufreaktionen auf Hypoxie. Während es bei den spontan atmenden Tieren zu signifikantem Anstieg der Herzfrequenz kommt, ging sie bei den künstlich beatmeten Tieren signifikant zurück (pO_2 33,2; kleiner, aber signifikanter Abfall von pCO_2). KONTOS (28) schließt daraus, daß die Kreislaufreaktionen auf Hypoxie in spontan atmenden Hunden zum größeren Teil von der gleichzeitigen Zunahme der Atmung abhängen. Außerdem rühre der Anstieg der Herzfrequenz während Hypoxie in spontan atmenden Tieren zum Teil von

einer Hypokapnie her. Dies ist durch unsere Versuche nicht nachzuprüfen, da die Ferkel künstlich beatmet wurden.

CROSS (9) führte Hypoxieversuche mit Hunden durch, bei denen das Herzminutenvolumen durch einen extrakorporalen Kreislauf fixiert wurde. Er registrierte dabei eine Tachykardie, als der pO_2 zu fallen begann, mit weiterem Abfall des pO_2 jedoch verringerte sich die Herzfrequenz, und eine ernste Bradykardie trat ein, wenn der O_2 -Druck in den Carotiden unter 50 mmHg fiel.

AYPSON (30), der Untersuchungen am isolierten Kaninchenherzen anstellte, registrierte einen Abfall der mechanischen Leistung mit einem Abfall der Herzfrequenz. Zugleich untersuchte er die Wirkung von Epinephrin auf das isolierte Herz unter Hypoxie. Es fand sich eine Stimulation der mechanischen Leistung mit einer Steigerung der Herzfrequenz, aber eine schnellere Erschöpfung der Energiereserven als ohne Hypoxie. Die Steigerung der Herzfrequenz und die initiale kompensatorische Steigerung der Herzleistung lassen auf die Aktivierung des sympathischen Systems schließen.

ROWE (35) beobachtete keine Veränderungen der Herzfrequenz bei Hypoxieversuchen an neugeborenen, mit Ketamin-

sulfat anästhesierten Ferkeln. Alle Ferkel überlebten bei diesen Versuchen eine Hypoxie mit 10 % O_2 in der Einatemungsluft (arterieller pO_2 : 27 mmHg) länger als 4 Stunden. Seine Ergebnisse stehen im Widerspruch zu denen anderer Autoren, die die experimentelle Hypoxie untersucht haben.

Die größere Toleranz gegenüber Hypoxie in Abhängigkeit vom Ausmaß der sympathischen Aktivierung, wie wir sie bei beiden Hypoxiegruppen fanden, und die sich in der Korrelation von 0,71 (p kleiner als 0,01) von Überlebenszeit und Änderung der Herzfrequenz ausdrückt, wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben.

4. Mittlerer Aortenaruck

Ebenso wie bei der Herzfrequenz kamen die verschiedenen Autoren auch beim Blutdruck zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

So stellte ROWE (35) auch hier keine Veränderungen unter Hypoxie fest, ebenso wie ROBERTON (34), der neugeborene Babies untersuchte, die kurzen Perioden arterieller Hypoxie (unter 40 mmHg pO_2) ausgesetzt waren. Keine Veränderung des mittleren Aortendrucks fand auch WALKER (40).

Nach DORAND (10) bewirkt Asphyxie bei erwachsenen Tieren einen kurzen Anstieg des arteriellen Druckes, dem ein relativ schneller Abfall folgt, der zum Herzversagen führt. Neugeborene Tiere hingegen besitzen einen niedrigeren Ausgangsdruck, der unter Asphyxie langsamer abfällt. Bei allen Gattungen nimmt die Asphyxie-Toleranz mit zunehmendem Alter ab.

DORAND (10) vertritt die Ansicht, daß Neugeborene Hypoxie um so besser tolerieren, je niedriger ihr Ausgangsblutdruck ist. Wir konnten jedoch keine solche Abhängigkeit feststellen. Der Korrelationsfaktor zwischen Überlebenszeit und dem mittleren Aortendruck zu Versuchsbeginn war bei unseren hypoxischen neugeborenen Ferkeln 0,29 (p nicht signifikant!).

Einen signifikanten Anstieg des mittleren Aortendrucks während Hypoxie bei Hunden beschreibt KONTOS (28), ebenso wie KORNER (29), der auch Messungen beim Menschen mit einbezieht. Nach JAMES (24) führt eine kurzdauernde Hypoxie bei 2 bis 11 Tage alten Kindern zu einem Druckanstieg in der Pulmonalarterie, jedoch zu einem Blutdruckabfall im systemischen Kreislauf, der bei Sauerstoffzufuhr voll reversibel ist. Zu den gleichen Ergebnissen kam STAHLMAN (38) bei Versuchen mit neugeborenen Lämmern.

ALWARD (3) hingegen registrierte bei seinen Ferkelversuchen einen Blutdruckanstieg von ca. 80 auf 100 mmHg mit einem Maximum bei 120 min. nach Hypoxiebeginn.

5. Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV) stellt die zentrale Größe unserer Messungen dar, da seine Steigerung ein Maß für die Kompensationsfähigkeit des Organismus ist. Das HZV und seine Steigerung bei akuter Hypoxie ist deshalb von so großer Bedeutung für den Organismus, weil es als der limitierende Faktor der O_2 -Gewebeversorgung anzusehen ist.

Viele Autoren behaupten, Neugeborene könnten ihr HZV überhaupt nicht steigern. So fand ROWE (35) auch beim HZV keine Veränderung unter Hypoxie. Auch KONTOS (28) fand bei seinen Versuchen mit künstlich beatmeten Hunden keine Änderung des HZV, im Gegensatz zu den Versuchen mit spontan atmenden Hunden, bei denen er eine Steigerung verzeichnen konnte. KORNER (29) beschreibt lediglich eine große Variationsbreite im Verhalten des HZV bei Hypoxie.

ALWARD (3), der die Indikatorverdünnungsmethode benutzte, maß das HZV nur alle 30 Minuten, STAHLMAN (38) nur zu Beginn und am Ende der Versuche. Beide Autoren

fanden keine großen Veränderungen im HZV während Hypoxie. Wie wir zeigten, begann aber der kompensatorische Anstieg des HZV unmittelbar nach Einsetzen der Hypoxie, erreichte sein Maximum nach 20 bis 30 Minuten und ging dann in einen kontinuierlichen Abfall über.

Eine Abhängigkeit der Steigerung des HZV unter Hypoxie vom Grad einer gleichzeitig auftretenden metabolischen Azidose stellte KOIVIKKO (27) fest. So kommt es bei einem Basenexzess von unter -5 zu einem HZV-Anstieg von ca. 35 %; bei einem Basenexzess von -5 bis -10 nimmt das HZV zunächst zu, fällt dann aber wieder ab. Liegt der Basenexzess über -10, so ist das HZV von Anfang an niedriger und sinkt stetig ab. Die Abhängigkeit der Überlebenszeit vom pH-Abfall pro Stunde wurde ebenfalls in der Literatur noch nicht beschrieben.

6. pH

Nach DORAND (10) kann durch die hohen Glykogenreserven des Herzens beim Neugeborenen der anaerobe Stoffwechsel in Gang gehalten werden. Diese Reserven sind jedoch nach ca. 15 Minuten erschöpft. Der anaerobe Stoffwechsel stellt nur 6 % der Energie des aeroben

Stoffwechsels (36). Durch die schnell eintretende Laktatazidose kommt es bei nicht beatmeten Tieren bei einem pH von 7,0 zum Atemstillstand (10).

Die Kreislaufveränderungen unter Azidose (pH-Abfall von 7,45 auf 6,80) ohne Hypoxie beschreibt

DOWLING (13) folgendermaßen:

Schlagvolumen: unverändert

HZV : unverändert

Gefäßwiderstand im systemischen Kreislauf: Abfall

Gefäßwiderstand im pulmonalen Kreislauf: Anstieg

Während eine Hypoxie von 25 bis 35 mmHg zu einer nur geringen Abnahme der Herzleistung führt, kommt es bei einer hinzutretenden Azidose (pH 7,0) zu einer starken Abnahme der Herzleistung. DOWNING (14) spricht in diesem Zusammenhang von einem potenzierenden Effekt der Azidose. Es ist jedoch anzumerken, daß bei DOWNING's Versuchen die Ergebnisse durch künstliche Einstellung der jeweiligen Situation erzielt wurden und nicht durch eine Verlaufsstudie wie bei uns. Wir fanden eine enge Korrelation zwischen Überlebenszeit und Δ pH/Std. in sowohl den hypoxischen wie auch den normoxischen Gruppen:

Gruppe I: $R = 0,7$ ($p < 0,05$)

Gruppe II: $R = 0,84$ ($p < 0,01$)

Gruppe III: $R = 0,65$ ($p < 0,5$)

Gruppe IV: $R = 0,71$ ($p < 0,05$)

7. Schlagvolumen

Über Veränderungen des Schlagvolumens unter Hypoxie werden nur von sehr wenigen Autoren Angaben gemacht. Lediglich KOIVIKKO (27) untersuchte das Verhalten neugeborener Lämmer bei einer Hypoxie von 65 % O_2 (entspr. 13,7 Vol%) und fand folgende Änderungen des Schlagvolumens in Abhängigkeit von einer gleichzeitig auftretenden metabolischen Azidose:

Basenexzess unter -5: Anstieg um 25 %

Basenexzess -5 bis -10: Anstieg um 5 %

Basenexzess über -10: Abfall um 19 %

DOWNING (13) fand bei Versuchen mit Katzen (Bypass; Herzfrequenz konstant gehalten) bei einem pH-Abfall von 7,45 auf 6,80 keine Veränderung des Schlagvolumens.

Wir registrierten bei der neugeborenen Hypoxiegruppe und den 14-tägigen Kontroll-Gruppen einen signifikanten Anstieg des Schlagvolumens.

8. Herzleistung

Nach CROSS (9) verursacht ein arterieller pO_2 von unter 40 mmHg (ca. 75 % Sauerstoffsättigung) Ödeme der Herzmuskulatur. Die Kontraktionskraft und Leistung von isolierten Herzen wird jedoch erst dann ernsthaft gemindert, wenn der arterielle pO_2 unter 15 mmHg (ca. 25 % Sättigung) gefallen ist. Die "akute Kreislaufkrise", die bekanntlich auftritt, wenn die arterielle Sauerstoffsättigung unter 80 % abfällt, wird nicht durch eine Schwäche der Herzmuskulatur, sondern durch Reflexe aus dem Carotis-Arterien-Gebiet verursacht. Wir fanden ein kompensatorisches Ansteigen der Herzleistung, bedingt durch die Steigerung des systolischen Aortendruckes und des Peak flow, aus deren Produkt die Herzleistung errechnet wurde.

9. Peripherer Widerstand

Nach DOWNING (11) bewirkt hypoxische Stimulation der Carotiden eine Abnahme der Sympathikuserregung des Herzens, aber eine Zunahme der Sympathikuserregung des peripheren Gefäßsystems, was zu einem Anstieg des peripheren Widerstandes führt, ebenso wie bei Hypoxie des Zentralnervensystems (12).

Ein Abfall des pH von 7,45 auf 6,80 führt laut DOWNING (13) zu einem Abfall des systemischen, jedoch zu einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes, was auch STAHLMAN (38) bestätigt. Auch KONTOS (28), KORNER (29) und KAHLER (25) beschreiben einen Anstieg des peripheren Widerstandes unter Hypoxie, bei KONTOS (28) um ca. 20 %; die anderen Autoren machen keine näheren Angaben. Wir fanden nach initialem Abfall einen ausgeprägten Anstieg. Unmittelbar präfinal war eine leichte Abnahme des peripheren Widerstandes zu verzeichnen, der jedoch noch signifikant über dem Ausgangsniveau lag. (Andere Autoren fanden das nicht).

10. Überlebenszeit

Über die Überlebenszeit unter akuter Hypoxie liegen in der Literatur praktisch keine Angaben vor. Bei ROWE (35) überlebten alle neugeborenen Ferkel mit einem pO_2 art von 27 mmHg länger als 4 Stunden. Bei unseren Versuchen überlebten die neugeborenen Kontrollen signifikant länger als die anderen drei Gruppen. Aus der Tatsache, daß die neugeborenen Hypoxie-Tiere ausgeprägter reagierten als die 14-tägigen, ist zu folgern, daß das neugeborene Ferkel eine bessere Streßtoleranz besitzt als das 14-tägige.

11. Schlußfolgerungen

Straßexposition in Form von Narkose, künstlicher Beatmung und Operation führt mit und ohne zusätzliche arterielle Hypoxie zu einer kompensatorischen Herzleistungssteigerung. Diese kann nur 20 bis 40 Minuten aufrechterhalten werden, worauf ein stetiges Absinken der Herzleistung folgt, was zu Herzversagen und Tod führt. Unsere Ergebnisse zeigen klar, daß die Toleranz gegenüber Hypoxie und unseren übrigen Versuchsbedingungen bei den neugeborenen Ferkeln signifikant besser war als bei den 14-tägigen. Dies stimmt mit den Ergebnissen von KOIVIKKO (27) überein. Es ist wichtig herauszustellen, daß die neugeborenen Ferkel die Versuchsbedingungen ohne zusätzliche Hypoxie signifikant länger überlebten als die neugeborenen Hypoxie-Tiere, wohingegen die Überlebenszeiten bei den normoxischen und den hypoxischen 14-tägigen Tieren gleich kurz waren. Anaesthesie und Versuchsdurchführung allein führten jedoch auch zum Tode. Die älteren Ferkel zeigten während der Kontrollperiode einen signifikant höheren Blutdruck ($p < 0,05$) als die neugeborenen. Die anderen Herz-Kreislaufparameter waren nicht signifikant unterschiedlich. Ein anderer bekannter altersbedingter Unterschied betrifft den Sauerstofftransport.

Ferkel entwickeln gewöhnlich während der ersten Lebenswochen einen schweren Eisenmangel. Der Gehalt an roten Blutkörperchen in den Organen ist zusätzlich vermindert durch eine Rückverteilung von roten Blutkörperchen (Linderkamp et al., 31). Der mittlere Hämatokrit bei den Neugeborenen in unseren Versuchen war 36 %, bei den älteren 24 %. Anämie mäßigen Ausmaßes kann die Gewebssauerstoffspannung stark vermindern, was wiederum zur Azidose führt. Eisenmangelanämie und zusätzlich verminderter Erythrozytengehalt der Organe erklären die gegenüber den neugeborenen Tieren verminderte Straß-Toleranz der älteren Ferkel.

Der Zweck der vorliegenden Untersuchung war es, die Standardbedingungen zu simulieren, unter denen neugeborene Säuglinge gewöhnlich operiert werden, nämlich Halothan-Lachgas-Sauerstoff-Narkose und künstliche Beatmung, und den Verlauf der kardiovaskulären Reaktionen unter Normoxie und Hypoxie zu verfolgen, ohne Gegenmaßnahmen zu treffen, wie sie normalerweise der Anästhesist vornimmt.

Diese Versuchsbedingungen stellen auch das Neue unserer Arbeit dar, da sie, obwohl sie von größter Bedeutung für die Klinik sind, bisher von keinem Autor im Tierexperiment angewandt wurden.

V ZUSAMMENFASSUNG

Die Anpassung des Kreislaufs an Hypoxie wurde unter Narkose-Operations-Bedingungen an neugeborenen und 14-tägigen Ferkeln untersucht. Der arterielle pO_2 wurde von 60 - 100 mmHg durch Senkung von FiO_2 auf 30 - 40 mmHg gesenkt bei sonst unveränderten Beatmungsbedingungen. Kontrollversuche wurden unter den selben Standardbedingungen bei normoxischen Ferkeln gleichen Alters und Gewichts durchgeführt.

Es zeigte sich, daß neugeborene und 14-tägige Ferkel auf eine profunde Hypoxie mit einer kompensatorischen Steigerung der Herzleistung reagieren. Diese Kompensation kann jedoch nur 20 bis 30 Minuten aufrechterhalten bleiben. Danach nimmt die gesamte Herzleistung sehr rasch ab und endet nach ca. 3 Stunden im Herzversagen. Dabei ist die Überlebenszeit unter Hypoxie mit der Fähigkeit, die Herzfrequenz möglichst stark zu steigern, bei der Neugeborenen- und 14-tägigen Hypoxiegruppe eng korreliert. Hohe Ausgangsherzfrequenz scheint die Toleranz gegenüber Hypoxie bei Neugeborenen zu vermindern. Bei 14-tägigen ist dieser Trend nicht nachweisbar.

Der Stress der Narkose, Beatmung und Operation wird vom neugeborenen Tier ohne zusätzliche Hypoxie signifikant länger ertragen als mit zusätzlicher Hypoxie. Die

Reaktion des Herz-Kreislaufsystems ist beim Neugeborenen mit oder ohne Hypoxie qualitativ gleich, jedoch zeitlich verschoben. 14-tägige Ferkel ertragen den Stress der Narkose, Beatmung und Operation ohne zusätzliche Hypoxie nicht signifikant länger als mit Hypoxie. Die Reaktion des Herz-Kreislaufsystems beim 14-tägigen Ferkel ist mit oder ohne Hypoxie identisch.

Die Überlebenszeit mit oder ohne Hypoxie ist beim vorliegenden Versuchsmodell mit dem Ausmaß der metabolischen Azidose und der Geschwindigkeit ihres Auftretens korreliert. Neugeborene ohne Hypoxie haben den geringsten pH-Abfall pro Zeiteinheit und die längste Überlebenszeit.

VI TABELLEN

siehe Seite 44/45 und 46/47

Tabelle 1: Ausgangswerte, Maxima und Minima ($\bar{x} \pm$ S.D.) der verschiedenen Parameter bei den neugeborenen Ferkeln mit (Gruppe I) und ohne (Gruppe II) Hypoxie.

Parameter	Ausgangswert		Maximum		Minimum (=Endwert)	
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II
Herzfrequenz (min^{-1})	161 $\pm$ 43 (1)	145 $\pm$ 20	239 $\pm$ 58** (106 $\pm$ 72 min)	255 $\pm$ 40** (331 $\pm$ 137 min) ++	154 $\pm$ 52 n.s. (197 $\pm$ 96 min)	165 $\pm$ 72 n.s. (461 $\pm$ 167 min) ++
P _{art-syst} (mmHg)	72 $\pm$ 16	67 $\pm$ 9	91 $\pm$ 17** (42 $\pm$ 34 min)	99 $\pm$ 18** (159 $\pm$ 87 min) ++	40 $\pm$ 14** (197 $\pm$ 96 min)	47 $\pm$ 13** (461 $\pm$ 167 min) ++
(kPa)	9,6 $\pm$ 2,1	8,9 $\pm$ 1,2	12 $\pm$ 2,3	13,2 $\pm$ 2,4	5,3 $\pm$ 1,9	6,3 $\pm$ 1,7
P _{art-diast} (mmHg)	42 $\pm$ 8	38 $\pm$ 4	kein Maximum	59 $\pm$ 13** (160 $\pm$ 87 min)	22 $\pm$ 7** (197 $\pm$ 96 min)	21 $\pm$ 6** (461 $\pm$ 167 min) ++
(kPa)	5,6 $\pm$ 1,1	5,1 $\pm$ 0,5		7,9 $\pm$ 1,7	2,9 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 0,8
P _{art-mittl} (mmHg)	53 $\pm$ 10	47 $\pm$ 4	61 $\pm$ 10** (41 $\pm$ 37 min)	72 $\pm$ 15** (160 $\pm$ 86 min) ++	28 $\pm$ 9** (197 $\pm$ 95 min)	30 $\pm$ 8** (461 $\pm$ 167 min) ++
(kPa)	7,1 $\pm$ 1,3	6,3 $\pm$ 0,5	8,1 $\pm$ 1,3	9,6 $\pm$ 1,9	3,7 $\pm$ 1,2	4 $\pm$ 1,1
Herzminuten- volumen (ml/min $\times$ kg)	142 $\pm$ 71	110 $\pm$ 20	214 $\pm$ 75** (32 $\pm$ 21 min)	150 $\pm$ 54** (131 $\pm$ 103 min)	33 $\pm$ 23** (197 $\pm$ 96 min)	51 $\pm$ 47** (461 $\pm$ 167 min)

Aortic peak flow (ml/min x kg)	494±148	410±136	768±214** (33±26 min)	620±183* (126±107 min)	242±116** (197±96 min)	230±207** (461±167 min) ++
Schlagvolumen (ml/kg)	0,86±0,29	0,8±0,21	1,11±0,29** (23±18 min)	0,92±0,32 n.s.	0,22±0,14** (197±96 min)	0,33±0,24** (461±167 min) ++
Herzleistung (W/kg)	0,082±0,03	0,06±0,023	0,153±0,053** (41±29 min)	0,136±0,07** (136±102 min)	0,026±0,019** (197±96 min)	0,026±0,025** (461±167 min) ++
Peripherer Gefäß- widerstand (SIU x 10 ³ /kg)	3433±1104	3575±809	11814±8500** (176±77 min)	9019±4086** (366±130 min)++	2219±700** (37±27 min)	kein Minimum

=====
 Endwert: Gruppe I: 10955±9074*
 (197±96 min)

Gruppe II: 6658±3193*
 (491±167 min)++
 45
 1

(1) = $\bar{x} \pm S.D.$

(2) = Zeit der Maxima und Minima nach dem Ende der Kontrollperiode in Klammern

* = $P < 0,05$

** = $P < 0,005$ verglichen mit dem Ausgangswert

n.s. = nicht signifikant verschieden vom Ausgangswert

+ = $P < 0,05$

++ = $P < 0,005$ Zeit der Maxima/Minima in Gruppe II verglichen mit Gruppe I

Tabelle 2: Ausgangswerte, Maxima und Minima ($\bar{x} \pm S.D.$) der verschiedenen Parameter bei den 14-tägigen Ferkeln mit (Gruppe III) und ohne (Gruppe IV) Hypoxie

Parameter	Ausgangswert Gruppe III	Gruppe IV	Maximum Gruppe III	Gruppe IV	Minimum (=Endwert) Gruppe III	Gruppe IV
Herzfrequenz (min^{-1})	160 $\pm$ 140 ⁽¹⁾	150 $\pm$ 35	241 $\pm$ 24** (99 $\pm$ 96 min)	(2) 258 $\pm$ 26** (106 $\pm$ 82 min)	111 $\pm$ 42* (172 $\pm$ 128 min)	142 $\pm$ 65 n.s. (209 $\pm$ 86 min)
P _{art-syst} (mmHg)	90 $\pm$ 8	76 $\pm$ 16	kein Maximum	96 $\pm$ 16*	33 $\pm$ 11** (172 $\pm$ 128 min)	39 $\pm$ 7** (209 $\pm$ 86 min)
(kPa)	12 $\pm$ 1,1	10,1 $\pm$ 2,1		12,8 $\pm$ 2,1	4,4 $\pm$ 1,5	5,2 $\pm$ 0,9
P _{art-diast} (mmHg)	48 $\pm$ 6	43 $\pm$ 12	kein Maximum	kein Maximum	17 $\pm$ 5** (172 $\pm$ 128 min)	16 $\pm$ 6** (209 $\pm$ 86 min)
(kPa)	6,4 $\pm$ 0,8	5,7 $\pm$ 1,6			2,3 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,8
P _{art-mittl} (mmHg)	61 $\pm$ 6	54 $\pm$ 13	kein Maximum	63 $\pm$ 10*	22 $\pm$ 6** (172 $\pm$ 128 min)	23 $\pm$ 5** (209 $\pm$ 86 min)
(kPa)	8,1 $\pm$ 0,8	7,2 $\pm$ 1,7		8,4 $\pm$ 1,3	2,9 $\pm$ 0,8	3,1 $\pm$ 0,7
Herzminuten- volumen (ml/min x kg)	129 $\pm$ 20	128 $\pm$ 49	178 $\pm$ 49*	211 $\pm$ 64** (45 $\pm$ 41 min)	25 $\pm$ 7** (172 $\pm$ 128 min)	40 $\pm$ 23** (209 $\pm$ 86 min)

Aortic peak flow (ml/min x kg)	509±107	493±130	705±175* (38±37 min)	697±245** (58±35 min)	171±79** (172±128 min)	189±82** (209±86 min)
Schlagvolumen (ml/kg)	0,82±0,18	0,87±0,31	0,93±0,2 n.s. (38±37 min)	1,08±0,34* (30±29 min)	0,26±0,19** (172±128 min)	0,29±0,15** (209±86 min)
Herzleistung (W/kg)	0,101±0,02	0,087±0,03	kein Maximum	0,149±0,065** (54±32 min)	0,014±0,01** (172±128 min)	0,017±0,01** (209±86 min)
Peripherer Gefäß- widerstand (SIU x 10 ³ /kg)	3970±667	3503±541	8756±1910** (159±117 min)	6421±2589** (191±76 min)	2627±950** (43±39 min)	2353±660** (45±35 min)

=====
 Endwert: Gruppe III: 7814±2805**
 (172±128 min)
 Gruppe IV: 5730±2580*
 (209±86 min)

(1) = $\bar{x} \pm S.D.$

(2) = Zeit der Maxima und Minima nach dem Ende der Kontrollperiode in Klammern

* = $P < 0,05$ verglichen mit dem Ausgangswert

** = $P < 0,005$

n.s.= nicht signifikant verschieden vom Ausgangswert

VII LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ABEL, F.L.

Cardiac output during shock: indicator-dilution
versus electromagnetic flowmeter methods.
Circulatory Shock 2:239 (1975)

- (2) ABEL, F.L., WALDHAUSEN, J.A.

Effects of anaesthesia and artificial ventilation
on caval flow and cardiac output.
J. Appl. Physiol. 25:479 (1968)

- (3) ALWARD, Ch.T., HOOK, J.B., HELMRATH, Th.A.,
MATTSON, J.C., BAILIE, M.D.

Effects of asphyxia on cardiac output and organ
blood flow in the newborn piglet.
Pediatr. Res. 12:824 (1978)

- (4) ANDERSEN, M.N., KUCHIBA, K.

Depression of cardiac output with mechanical
ventilation.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 54:182 (1967)

- (5) ANGERPOINTNER, Th.A., FARNSWORTH, A.E., WILLIAMS, B.T.

Effects of PEEP on cardiovascular dynamics after
open-heart surgery - a new postoperative monitoring
technique.
Ann. Thorac. Surg. 23:555 (1977)

- (6) BIOT AND GAY-LUSSAC

zitiert von CROSS (9) nach F.V.TAVEL

- (7) BOOK, S.A., BUSTAD, L.K.
The fetal and neonatal pig in biomedical research.
J. Anim. Sci. 38:997 (1974)
- (8) CRANE, L., GOOTMAN, N., GOOTMAN, P.M.
Age-dependent cardiovascular effects of halothane-
anaesthesia in neonatal pigs.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 214:180 (1975)
- (9) CROSS, C.E., RIEBEN, BARRON, SALISBURY
Effects of arterial hypoxia on the heart and
circulation: an integrative study.
Am. J. Physiol. 205:963 (1963)
- (10) DORAND, R.D.
Neonatal asphyxia. An approach to physiology
and management.
Pediatr. Clin. North Am. 24:455 (1977)
- (11) DOWNING, S.E., REMENSNYDER, MITCHELL, J.H.
Cardiovascular responses to hypoxic stimulation
of the carotid bodies.
Circ. Res. X:676 (1962)
- (12) DOWNING, S.E., MITCHELL, J.H., WALLACE, A.G.
Cardiovascular responses to ischemia, hypoxia
and hypercapnia of the central nervous system.
Am. J. Physiol. 204:881 (1963)
- (13) DOWNING, S.E., TALNER, N.S., GARDNER, Th.H.
Cardiovascular responses to metabolic acidosis.
Am. J. Physiol. 208:237 (1965)

- (14) DOWNING, S.E., TALNER, N.S., GARDNER, Th.H.
Influences of hypoxemia and acidemia on left
ventricular function.
Am. J. Physiol. 210:1327 (1966)
- (15) DOWNING, S.E.
Neural regulation of circulation during hypoxia
and acidosis with special reference to the newborn.
Fed. Proc. 31:1209 (1972)
- (16) FARNSWORTH, A.E., ANGERPOINTNER, Th.A., LEWIS, J.R.,
BOURNE, P.R., WILLIAMS, B.T.
A monitor for the continuous assessment of left
ventricular performance after open-heart surgery.
Ann. Thorac. Surg. 23:169 (1977)
- (17) GOOTMAN, N., GOOTMAN, P.M., BUCKLEY, COHEN,
LEVINE, SPIELBERG
Central vasomotor regulation in the newborn pig-
let "sus scrofa".
Am. J. Physiol. 222:994 (1972)
- (18) GOOTMAN, P.M., BUCKLEY, N.M., GOOTMAN, N.,
CRANE, L.A., BUCKLEY, J.
Integrated cardiovascular responses to combined
somatic afferent stimulation in newborn piglets.
Biol. Neonate 34:187 (1978)
- (19) HAMILTON, F.N., MINZEL, J.C., SCHLOHBOHM, R.M.
Measurement of cardiac output by two methods in dogs.
J. Appl. Physiol. 22:362 (1967)

- (20) HANKA, R., LAWN, L., MILLS, I.H., PRIOR, D.C.,
TWEEDDALE, P.M.
The effects of maternal hypercapnia on foetal
oxygenation and uterine blood flow in the pig.
J. Physiol. 247:447 (1975)
- (21) JACOBS, R.R., WILLIAMS, B.T., ANDERSEN, M.N.,
SCHENK, W.G.Jr.
An accurate method of measuring instantaneous
blood flow in patients.
J. Trauma 11:178 (1971)
- (22) JACOBS, R.R., HEYDEN, W.C., WILLIAMS, B.T.,
SCHMITZ, U.T., SCHENK, W.G.Jr.
Cardiac output in the exercising dog: an evaluation
of the dye-dilution method using the electro-
magnetic flowmeter as a standard.
J. Surg. Res. 10:25 (1970)
- (23) JACOBS, R.R., SCHMITZ, U., HEYDEN, W.C., RODING, B.,
SCHENK, W.G.Jr.
Determination of the accuracies of the dye-dilution
and electromagnetic flowmeter methods of measuring
blood flow.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 58:601 (1969)
- (24) JAMES, L.S., ROWE, R.D.
The pattern of response of pulmonary and systemic
arterial pressures in newborn and older infants
to short periods of hypoxia.
J. Pediatr. 51:5 (1957)

- (25) KAHLER, R.L., GOLDBLATT, BRAUNWALD
The effects of acute hypoxia on the systemic venous
and arterial systems and on myocardial contractile
force.
J. Clin. Invest. 41:1553 (1962)
- (26) KEIDEL, W.D.
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975, S.6-7
- (27) KOIVIKKO, A.
Cardiovascular response of the neonatal lamb to
hypoxia, hypercapnia and metabolic acidosis.
Acta Paediatr. Scand. Suppl. 191:1 (1969)
- (28) KONTOS, H.A., MAUCK, RICHARDSON, PATTERSON
Mechanism of circulatory response to systemic
hypoxia in the anesthetized dog.
Am. J. Physiol. 209:397 (1965)
- (29) KORNER, P.I.
Circulatory adaptations in hypoxia.
Physiol. Reviews 39:687 (1959)
- (30) KYPSON, J., HAIT, G.
Myocardial metabolism and performance in hypoxia:
effect of epinephrine.
J. Appl. Physiol. 45:791 (1978)

- (31) LINDERKAMP, O., BERG, D., BETKE, K., KÜFERL, F.,
KRIEGEL, H., RIEGEL, K.P.
Blood volume and hematocrit in various organs in
newborn piglets.
Pediatr. Res., in Druck
- (32) NUWAYHID, B., VAUGHN, BRINKMAN, ASSALI
Circulatory shock in pregnant sheep: IV. Fetal
and neonatal circulatory responses to hypovolemia -
Influence of anaesthesia.
Am. J. Obstet. Gynecol. 132:658
- (33) RANDALL, G.C.B.
pH-values and blood-gas tensions in the normal
piglet during the first 48 hours of life.
Biol. Neonate 20:68 (1972)
- (34) ROBERTON, N.R.C.
Effect of acute hypoxia on blood pressure and
electroencephalogram of newborn piglets.
Arch. Dis. Child 44:719 (1969)
- (35) HOWE, M.I., URIBE, F.
Hypoxia and the neonatal response to trauma.
J. Pediatr. Surg. 7:482 (1972)
- (36) RUSHMER, R.F.
Cardiovascular dynamics.
W.B.Saunders Comp. Philadelphia-London-Toronto, 1970

- (37) SCHENK, W.G., RACE, D.
Methods for measurement of blood flow.
J. Surg. Res. 6:361 (1966)
- (38) STAHLMAN, M., GRAY, J., YOUNG, W.C., SHEPARD, F.M.
Cardiovascular response of the neonatal lamb
to hypoxia and hypercapnia.
Am. J. Physiol. 213:899 (1967)
- (39) TISSANDIER
zitiert von CROSS (9) nach F.V.TAVEL
- (40) WALKER, A.M., CANNATA, J.P., DOWNING, M.H.,
MALONEY, J.E.
Age-dependent pattern of autonomic heart rate
control during hypoxia in fetal and newborn lambs.
Biol. Neonate 35:198 (1979)

VIII LEBENSLAUF

Ich, Helmut Stallinger, wurde am 18. Dezember 1953 in München als zweites Kind des Forstdirektors Ernst Stallinger und seiner Ehefrau Gertraud, geb. Karrmann, geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Roding, von 1964 bis 1973 das Goethe-Gymnasium in Regensburg und legte dort im Mai 1973 das Abitur ab.

Von Oktober 1973 bis Dezember 1974 leistete ich den Grundwehrdienst ab und studierte anschließend in Regensburg zwei Semester Chemie/Biologie.

Im Dezember 1975 nahm ich an der Universität Regensburg das Medizinstudium auf. Nach bestandenem Physikum im August 1977 wechselte ich zur Technischen Universität München.

Den experimentellen Teil der vorliegenden Dissertation führte ich in der Zeit von März 1979 bis Februar 1980 durch.

